

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011356742

WPI Acc No: 97-334649/199731

XRAM Acc No: C97-107549

New 17-a-cyano-methyl-estra-4,9-diene compounds having gestagen activity
- useful as hormone replacement therapy, contraceptives, and for treating
e.g. endometriosis, pre-menstrual tension and tumours

Patent Assignee: JENAPHARM GMBH (JENP); JENAPHARM GMBH & CO KG (JENP)
Inventor: GEBUEHR R; HENKEL H; HUEBLER D; KAUFMANN G; MUELLER G; OETTEL M;
SCHWARZ S; TEICHMUELLER G; UNDEUTSCH B

Number of Countries: 024 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No.	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 780397	A2	19970625	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199731 B
DE 19548449	A1	19970626	DE 1048449	A	19951222	C07J-041/00	199731
DE 19548450	A1	19970626	DE 1048450	A	19951222	C07J-041/00	199731
JP 9183793	A	19970715	JP 96341227	A	19961220	C07J-041/00	199738
CA 2193610	A	19970623	CA 2193610	A	19961220	C07J-041/00	199743
EP 780397	A3	19970723	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199743
EP 780397	B1	19980610	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199827
DE 59600274	G	19980716	DE 500274	A	19961218	C07J-041/00	199834
			EP 96120293	A	19961218		
ES 2120267	T3	19981016	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199849
JP 2834721	B2	19981214	JP 96341227	A	19961220	C07J-041/00	199904
US 5866559	A	19990202	US 96771805	A	19961220	A61K-031/57	199912

Priority Applications (No Type Date): DE 1048450 A 19951222; DE 1048449 A 19951222

Cited Patents: No-SR.Pub; 3.Jnl.Ref; CN 1097763; DE 1966921; DE 2718872; US 3337537; US 3904611; US 3907844; US 3961053

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
EP 780397	A2	G	20			
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE						
DE 19548449	A1		9			
JP 9183793	A		14			
EP 780397	B1	G				
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT SE SI						
DE 59600274	G			Based on		EP 780397
ES 2120267	T3			Based on		EP 780397
JP 2834721	B2		14	Previous Publ.		JP 9183793

Abstract (Basic): EP 780397 A

3-(Oxo or imino)-17 alpha -cyanomethylestra-4,9-diene 17 beta ethers and esters (I) are new: R1 = Me or Et; R2 = 1-10C alkyl, 1-10C acyl or trialkylsilyl; R3 = O or NOR; R = H; 1-10C acyl, 1-10C alkyl, sulphamoyl, or alkyl- or trialkylsilyl.

USE- (I) are gestagens devoid of androgenic and anabolic activity, but with significant partial antiandrogenic activity. They are useful in human and veterinary medicine for hormone replacement therapy and for the treatment of endocrinopathies, gynaecological disorders, endometriosis, premenstrual tension and gestagen-dependent tumours. (I) can also be used as female contraceptives alone or in combination with oestrogens.

ADVANTAGE - (I) do not have undesired side effects even when used in higher doses than prior art 17 alpha -ethynyl-17 beta -hydroxy steroids. (I) are more potent than 17 alpha -cyanomethyl-17 beta -hydroxy-estra-4,9-dien-3-one (dienogest) known from DE 2718872.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; CYANO; METHYL; OESTRA; DIENE; COMPOUND; GESTAGEN; ACTIVE; USEFUL; HORMONE; REPLACE; THERAPEUTIC; CONTRACEPTIVE; TREAT; PRE; MENSTRUAL; TENSION; TUMOUR

Derwent Class: B01

International Patent Class (Main): A61K-031/57; C07J-041/00

International Patent Class (Additional): A61K-031/56; A61K-031/565; C07J-007/00; C07J-075/00

File Segment: CPI

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 許出願公開番号

特開平9-183793

(43) 公開日 平成9年(1997)7月15日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 J 41/00			C 0 7 J 41/00	
A 6 1 K 31/565	ACV		A 6 1 K 31/565	ACV
	ADU			ADU
	AED			AED
C 0 7 J 75/00			C 0 7 J 75/00	
			審査請求 有	請求項の数 11 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願平8-341227

(22) 出願日 平成8年(1996)12月20日

(31) 優先権主張番号 19548449:5-43

(32) 優先日 1995年12月22日

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(31) 優先権主張番号 19548450:9

(32) 優先日 1995年12月22日

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 596099505
イエナファアルム ゲーエムベーハー
ドイツ国 D-07745 イエナ オットー
シュットーシュトラッセ 15

(72) 発明者 ゲルハルト タイヒミュラー
ドイツ国 07743 イエナ ライプツィガ
ー シュトラッセ 86

(72) 発明者 ゲルト ミュラー
ドイツ国 07745 イエナ マグダルス
イク 132

(74) 代理人 弁理士 渡辺 望裕 (外1名)

最終頁に続く

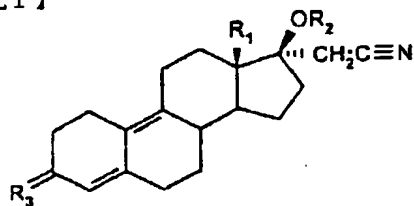
(54) 【発明の名称】 17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、その製造方法および該化合物を含有する医薬品

(57) 【要約】

【課題】その製出および生体的作用が未だかつて記載されなかったことがない新規の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の提供。

【解決手段】一般式 I

【化1】



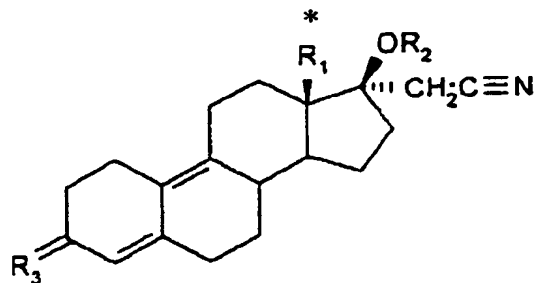
〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子またはR-O-N-基を表わし、この場合Rは、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル基またはトリアルキルシリル基を表わす〕で示される

17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式I

*【化1】



〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子またはR-O-N-基を表わし、この場合Rは、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアシル基、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル-またはトリアルキルシリル基を表わす〕で示される17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン誘導体。【請求項2】17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-アセテート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-プロピオネート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-ブチレート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-イソブチレート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-バレレート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-イソバレレート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-デカノエート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-シクロヘキサノエート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-ベンゾエート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-メチルカーボネート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-エチルカルバメート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-ジメチルカルバメート、17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-フェニルカルバメート、17 α -シアノメチル-17 β -トリメチルシリルオキシエストラー4, 9-ジエン-3-オン、17 α -シアノメチル-17 β -トリエチルシリルオキシ

10※シエストラー4, 9-ジエン-3-オン、

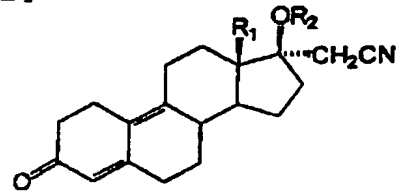
17 α -シアノメチル-17 β -ジメチル-第三ブチルシリルオキシエストラー4, 9-ジエン-3-オン、17 α -シアノメチル-17 β -エトキシエトキシエストラー4, 9-ジエン-3-オン、17 α -シアノメチル-17 β -テトラヒドロピラニルオキシエストラー4, 9-ジエン-3-オン、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-プロピオネート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-ブチレート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-バレレート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-シクロペンタノエート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-エチルカルバメート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-ジメチルカルバメート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート、17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-デカノエート、3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-バレレート、3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート、3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、

3

-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート、
 17 α -シアノメチル-3-プロピオニルオキシイミノ-
 エストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-ベンゾイルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエ
 ストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-ベンゾイルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエ
 ストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエー
 ト、
 17 α -シアノメチル-3-(N-フェニル)-カルバ
 モイルオキシイミノ-エストラ-4, 9-ジエン-17
 β -イル-アセテート、
 17 α -シアノメチル-3-(メトキシカルボニルオキ
 シ)-イミノ-エストラ-4, 9-ジエン-17 β -イ
 ル-アセテート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エス
 トラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エス
 トラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エス
 トラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバ
 メート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エス
 トラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネ
 ート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エ
 ストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エ
 ストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-バレレート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エ
 ストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-デカノエー
 ト、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エ
 ストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボ
 ネート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エ
 ストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカル
 バメート、
 17 α -シアノメチル-3-(N, N-ジエチルスルファ
 モイルオキシ)-イミノ-エストラ-4, 9-ジエン
 -17 β -イル-アセテート、
 または、
 17 α -シアノメチル-3-(N-アセチルスルファモ
 イルオキシ)-イミノ-エストラ-4, 9-ジエン-1
 7 β -イル-バレリアネートである、請求項1記載の1
 7 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体。
 【請求項3】請求項1または2に記載の17 α -シアノ
 メチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法
 において、一般式I I

4

【化2】



II

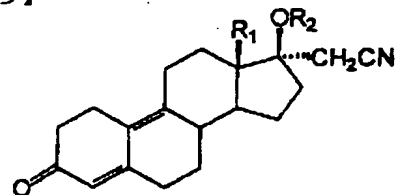
〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物を酸無水物または酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項4】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式I I

【化3】



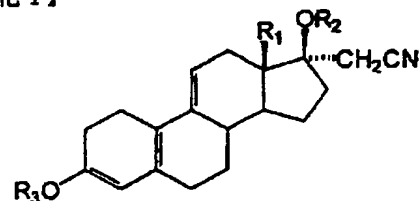
II

〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物をアルケノイル-アシル誘導体を用いてエステル化し、一般式I I

【化4】



III

〔式中、

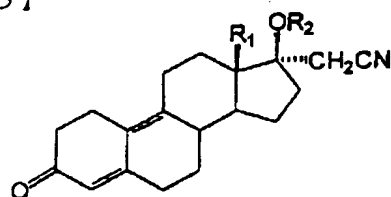
R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂、R₃ は1～10個の炭素原子を有するアシル基を表わす〕で示される化合物に変え、さらに水性有機溶剤中で触媒を添加しながらエノールエステル分解を行なうことを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項5】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式I I

5

【化5】



II

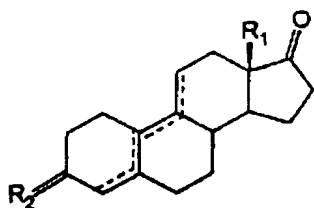
【式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わす]で示される化合物をアルキル-またはアリールイソシアネートを用いてアミンの存在下に高められた反応温度でエステル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項6】請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式IV

【化6】



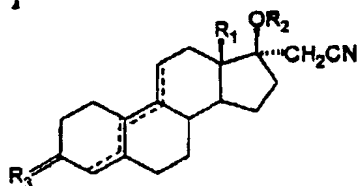
IV

【式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ はオキシミノ-、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基を表わす]で示される化合物を一般式V

【化7】



V

【式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子、リチウム原子を表わし、

R₃ はオキシミノ-、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基を表わす]で示される化合物に変換し、酸加水分解によってケタール分解/オキシイミノ分解を行ない、酸無水物、もしくは酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化するか、または、アルケニル-アシル誘導体を用いてエステル化し、一般式V【式中、

6

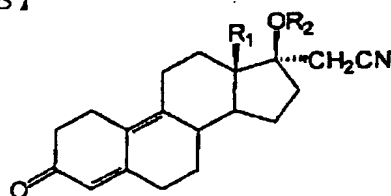
R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアシル基であり、かつR₃ が1～10個の炭素原子を有するアシルオキシイミノ基、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基である]で表される化合物にし、水性有機溶剤中で触媒を添加しながらケタール分解/アシルオキシイミノ分解を行なうことを特徴とする、

請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項7】請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、

請求項3に記載の一般式I I

【化8】



II

20

【式中、

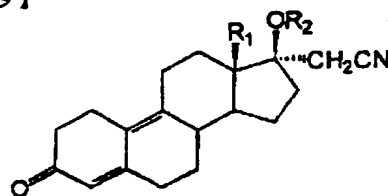
R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わす]で示される化合物を不飽和エーテルを用いて不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項8】請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、

請求項3に記載の一般式I I

【化9】



II

40

【式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

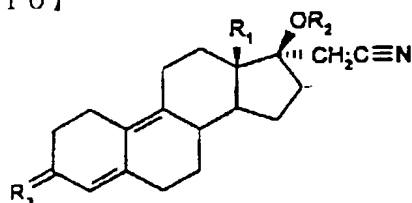
R₂ は水素原子を表わす]で示される化合物をトリアルキルシリルハロゲン化物を用いてアミンの存在下に不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化すること

を特徴とする、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項9】請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法

7

において、一般式 I
【化10】



〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、

R₃ は酸素原子を表わす〕で示される化合物をヒドロキシランモニウムクロリドと、アミン中で、または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がヒドロキシイミノ基であるようなヒドロキシイミノステロイド誘導体を分離し、

および/または該一般式 I の化合物を酸誘導体と、アミン中または不活性溶剤中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアシルオキシイミノまたはスルファモイルオキシイミノ基であるアシルオキシイミノ誘導体またはスルファモイルオキシイミノ誘導体を分離するか、

またはヒドロキシイミノ生成物をアルキル、アリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシイミノ、アリールカルバモイルオキシイミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるアルキルカルバモイルオキシイミノ、アリールカルバモイルオキシイミノまたはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ誘導体を分離するか、

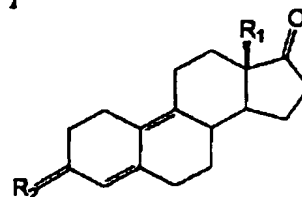
またはヒドロキシイミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルキルオキシイミノまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換するか、あるいはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキルオキシイミ

8

ノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項10】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式 V I

【化11】



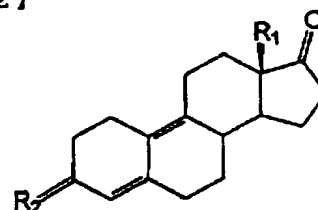
VI

〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ はヒドロキシイミノ基を表わす〕で示される化合物をリチウムアセトニトリルと反応させるか、または、トリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、さらに引続きアルカリ金属シアン化物で処理し、一般式 I

【化12】



I

〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わし、

R₃ は酸素原子の代わりにヒドロキシイミノ基を表わす〕で示される化合物に変え、この一般式 I の化合物を酸誘導体と、アミン中で、または不活性誘導体中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアシル基であり、かつR₃ がアシルオキシイミノ基であるようなアシル誘導体を分離するか、

またはヒドロキシイミノ生成物をアルキルもしくはアリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル基、またはアルキルオキシカルボニル基であり、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシイミノ、アリールカルバモイルオキシイミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるアルキルカルバモイル、アリールカルバモイルまたはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物

を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、 R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 がアルキルまたはトリアルキルシリル基であり、かつ R_3 がアルコキシミノまたはトリアルキルシリルオキシミノ基であるようなアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換するか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

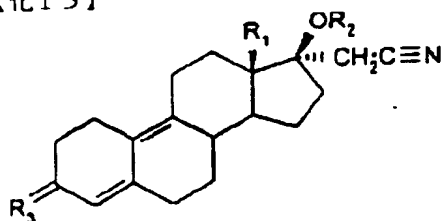
【請求項11】少なくとも、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

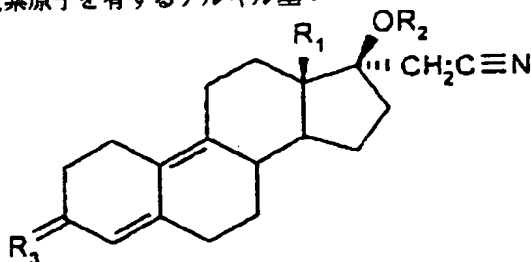
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、一般式Ⅰ

【化13】



〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基*〕



〔式中、 R_1 は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、 R_3 は酸素原子または $R-O-N$ -基を表わし、この場合Rは、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアシル基、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル—またはトリアルキルシリル基を表わす〕で示される17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、および該化合物の製造方法を提供する。

[illegible]

*を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子またはR-O-N-基を表わし、この場合Rは、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアシル基、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキルまたはトリアルキルシリル基を表わす]で示される新規の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】専門文献および特許公報（ドイツ連邦共和国特許第2718872号明細書）の記載から、17 α -シアノメチル-17 β -ヒドロキシ-エストラー4, 9-ジエン-3-オン（ジエノゲスト（DIENOGEST））は、公知である。本発明による化合物は、新規であり、その製造および生体的作用は、未だかつて記載されたことがなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、新規の17
α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、お
よび、その製造方法を提供しようとする。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、一般式Ⅰ

【化14】

※-ジエン-3-オン-17β-イル-イソブチレート、
17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-
オン-17β-イル-バレレート、17α-シアノメチ
ルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17β-イル
-イソバレレート、17α-シアノメチルエストラ-
4, 9-ジエン-3-オン-17β-イル-デカノエー
ト、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-
3-オン-17β-イル-シクロヘキサノエート、17
α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン
-17β-イル-ベンゾエート、17α-シアノメチル
エストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17β-イル-
メチルカーボネート、17α-シアノメチルエストラ-
4, 9-ジエン-3-オン-17β-イル-エチルカル
バメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジ
エン-3-オン-17β-イル-ジメチルカルバメー
ト、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-
3-オン-17β-イル-フェニルカルバメート、17

11

α -シアノメチル-17 β -トリメチルシリルオキシエストラー-4, 9-ジエン-3-オン, 17 α -シアノメチル-17 β -トリエチルシリルオキシエストラー-4, 9-ジエン-3-オン, 17 α -シアノメチル-17 β -ジメチル-第三ブチルシリルオキシエストラー-4, 9-ジエン-3-オン, 17 α -シアノメチル-17 β -エトキシエトキシエストラー-4, 9-ジエン-3-オン, 17 α -シアノメチル-17 β -テトラヒドロピラニルオキシエストラー-4, 9-ジエン-3-オン, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アプロピオネート, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-バレレート, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-シクロペンタノエート, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-エチルカルバメート, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-ジメチルカルバメート, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート, 17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-デカノエート, 3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-バレレート, 3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート, 3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート, 3-アセトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート, 17 α -シアノメチル-3-アプロピオニルオキシイミノ-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 3-ベンゾイルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 3-ベンゾイルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート, 17 α -シアノメチル-3-(N-フェニル)-カルバモイルオキシイミノ-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 17 α -シアノメチル-3-(メトキシカルボニルイミノ)-イミノ-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 3-第三ブトキシイミノ-17 α -

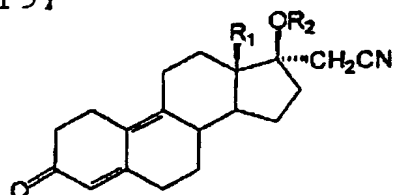
12

-シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート, 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート, 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート, 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-バレレート, 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-デカノエート, 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート, 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチル-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート, 17 α -シアノメチル-3-(N,N-ジエチルスルファモイルオキシ)-イミノ-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート, 17 α -シアノメチル-3-(N-アセチルスルファモイルオキシ)-イミノ-エストラー-4, 9-ジエン-17 β -イル-バレリアネート.

【0006】さらに本発明は、以下のような新規17 α -シアノメチルエストラー-4, 9-ジエン誘導体を製造する各種方法を提供する。;

①一般式 I I

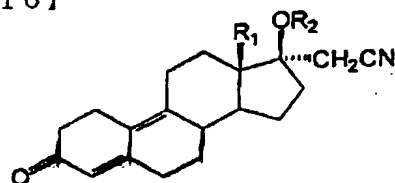
【化15】



【式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす】で示される化合物を酸無水物または酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化することとを特徴とする製造方法。

【0007】②一般式 I I

【化16】

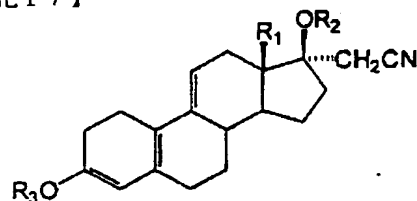


【式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす】で示される化合物

13

をアルケノイルーアシル誘導体を用いてエステル化し、
一般式 I I I

【化17】

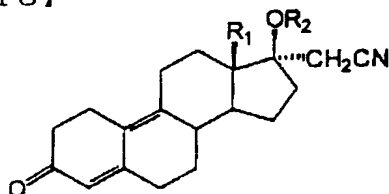


III

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂、R₃ は1～10個の炭素原子を有するアシル基を表わす〕で示される化合物に変え、さらに水性有機溶剤中で触媒を添加しながらエノールエステル分解を行なうことを特徴とする製造方法。

【0008】㊸一般式 I I

【化18】

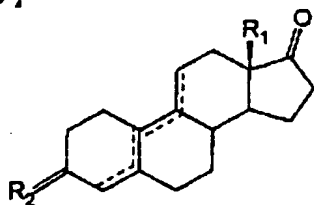


II

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物をアルキルーまたはアリールイソシアネートを用いてアミンの存在下に高められた反応温度でエステル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【0009】㊸一般式 I V

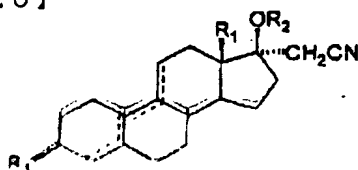
【化19】



IV

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はオキシイミノ、ジメトキシ、エチレンジオキシ、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物を一般式 V

【化20】



V

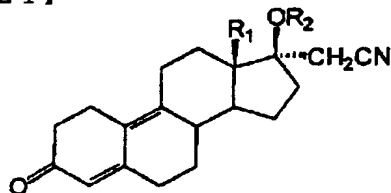
〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基

14

を表わし、R₂ は水素原子、リチウム原子を表わし、R₃ はオキシイミノ、ジメトキシ、エチレンジオキシ、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物に変換し、酸加水分解によってケタール分解/オキシイミノ分解を行ない、酸無水物、もしくは酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化するか、または、アルケノイルーアシル誘導体を用いてエステル化し、一般式 V 〔式中、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアシル基であり、かつR₃ が1～10個の炭素原子を有するアシルオキシイミノ基、ジメトキシ、エチレンジオキシ、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基である〕で表される化合物にし、水性有機溶剤中で触媒を添加しながらケタール分解/アシルオキシイミノ分解を行なうことを特徴とする製造方法。

【0010】㊸一般式 I I

【化21】

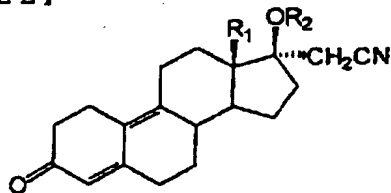


II

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物を不飽和エーテルを用いて不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする製造方法。

【0011】㊸一般式 I I

【化22】

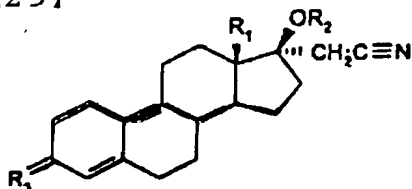


II

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物をトリアルキルシリルハロゲン化物を用いてアミンの存在下に不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする製造方法。

【0012】㊸一般式 I

【化23】



I

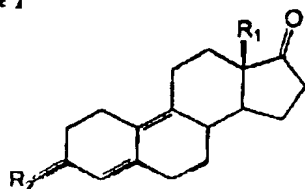
〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基

15

を表わし、 R_2 は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、 R_3 は酸素原子を表わす〕で示される化合物をヒドロキシランモニウムクロリドと、アミン中で、または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応させ、 R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がヒドロキシミノ基であるようなヒドロキシミノステロイド誘導体を分離し、および/または該一般式 I の化合物を酸誘導体と、アミン中または不活性溶剤中でアミンを添加しながら反応させ、 R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がアシルオキシイミノまたはスルファモイルオキシイミノ基であるアシルオキシイミノ誘導体またはスルファモイルオキシイミノ誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物をアルキル、アリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、 R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がアルキルカルバモイルオキシイミノ、アリールカルバモイルオキシイミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるアルキルカルバモイルオキシイミノ、アリールカルバモイルオキシイミノまたはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、 R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がアルコキシイミノまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換するか、あるいはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換することを特徴とする製造方法。

【0013】⑤一般式 V I

【化24】



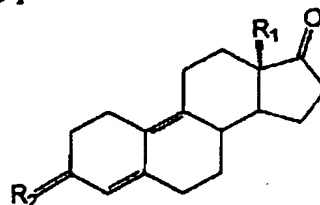
VI

〔式中、 R_1 は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 はヒドロキシイミノ基を表わす〕で示さ

16

れる化合物をリチウムアセトニトリルと反応させるか、または、トリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、さらに引続きアルカリ金属シアン化物で処理し、一般式 I

【化25】



〔式中、 R_1 は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子を表わし、 R_3 は酸素原子の代わりにヒドロキシイミノ基を表わす〕で示される化合物に変え、この一般式 I の化合物を酸誘導体と、アミン中で、または不活性誘導体中でアミンを添加しながら反応させ、 R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 がアシル基であり、かつ R_3 がアシルオキシイミノ基であるようなアシル誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物をアルキルもしくはアリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、 R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 がアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル基、またはアルキルオキシカルボニル基であり、かつ R_3 がアルキルカルバモイルオキシイミノ、アリールカルバモイルオキシイミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるアルキルカルバモイル、アリールカルバモイルまたはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、 R_1 が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 がアルキルまたはトリアルキルシリル基であり、かつ R_3 がアルコキシイミノまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換するか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換することを特徴とする製造方法。

【0014】更に、本発明の対象は、少なくとも一般式 I の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を作用物質として含有する医薬品であり、この場合この医薬品は、場合によっては適当な助剤および担持剤を含有する。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明による化合物は、常用のゲスターゲンと比較して望ましくない副作用をもたないゲスターゲン作用プロフィールを有している。この化合物は、アンドロゲン/同化残留作用のない比較的に強いゲ

スターゲン作用を有しているが、しかし、そのために意外なことに重大な抗アンドロゲン部分的作用を有している。また、常用の17 α -エチニル-ヒドロキシステロイドと比較した際に高められた投与量の場合でも望ましくない副作用を殆ど惹起しない本発明による化合物の顕著な相溶性は、特に好ましい。

【0016】薬理試験により、前記の新規17 α -シアノメチル-19-ノルゲスターゲンは、作用プロファイルにおいて従来の17 α -エチニル-19-ノルゲスターゲンと本質的に区別されることが示される。新規物質は、特異的なホルモン部分作用および抗ホルモン部分作用に基づいて人体医学および獣医学における内分泌の疾患の治療のためおよび生殖の統制のために使用することができる。更に、本発明による化合物は、ゲスターゲン作用のために単独でまたはエストロゲンとの組合せ物で多段階-または組合せ調剤の形でホルモンによる避妊のために使用することができる。有利にゲスターゲン作用物質成分およびエストロゲン作用物質成分は、避妊のための調剤と一緒に経口投与される。エストロゲンとしては、特にエチニルエストラジオール、メストラノールの群からの合成エストロゲンおよび特にエストラジオール、エストロン、エストリオールの群からの生合成エストロゲンがこれに該当する。また、本発明による化合物は、婦人科的障害の治療のためおよび代補療法のための調剤で使用することもできる。新規化合物は、有利な作用プロファイルによって月経前の苦痛の治療に適している。更に、本発明による化合物を有する医薬品は、子宮内膜症の治療のためならびにゲスターゲンに依存する腫瘍の治療のために使用することができる。

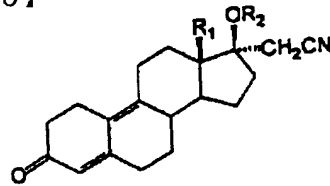
【0017】本発明による医薬品は、常用の固体または液体の担持剤または希釈剤および通常使用される製薬学的助剤と一緒に適当な投与量を用いる望ましい投与方法に相応して自他公知の方法で製造される。好ましい調剤は、経口投与に適した服用形にある。このような服用形は、例えば錠剤、被膜錠剤、施糖衣錠、カプセル剤、丸薬、粉末剤およびデボー剤形である。また、新規化合物を懸濁液または溶液中に混入することも可能である。経皮系としての本発明による化合物の使用も同様に記載される。

【0018】本発明による化合物は、医薬品中のゲスターゲン成分として女子の保妊能の制御のために使用することができ、この制御は、競合的プロゲステロン拮抗体の付加的な使用を示す(H.B. Croxatto 他, Female Contraception and Male Fertility Regulation, By Runnebaum, Rabe & Kiesel 編, 第2巻, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group, 1991, 第245頁参照)。付加的な競合的プロゲステロン拮抗体は、連続的に投与してもよい。更に、本発明による化合物は、他の薬理学的に高い作用を有するステロイド生成物の合成のための中間生成

物を製出する。

【0019】本発明による化合物の製造は、それ自体公知の方法で請求項3から10までのいずれか1項に記載の方法により行なわれる。一般式 I I

【化26】

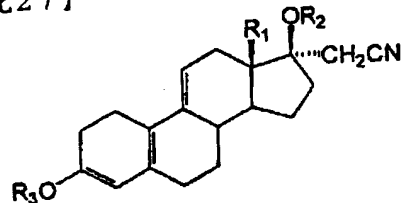


II

〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物は、アミンの存在下に例えばジメチルアミノピリジンのような触媒を添加しながら、例えば酸無水物、酸ハロゲン化物のような酸または酸誘導体と反応され、エステル誘導体に変わる。好ましくは、反応は、加熱しながら保護ガス雰囲気下を実施される。反応生成物は、氷水中での沈殿および固体生成物の分離によって分離されるかまたは適当な溶剤を用いての抽出によって分離される。出発物質の可溶性を本質的に改善する不活性溶剤の使用は、排除されず、殊にこの場合には、抽出過程にも適当であるような溶剤、例えばハロゲン化炭化水素、酢酸エステル、エーテル、例えば第三ブチルメチルエーテル等が当てはまる。また、新規物質 I の合成のために、R₁ および R₂ が請求項3に記載の意味を有するような一般式 I I の化合物は、アルキル-またはアリールイソシアネートと、アミンの存在下に不活性の溶剤中で高められた反応温度で反応させることができ、一般式 I の化合物に変えることができる。

【0020】もう1つの合成方法は、例えば17 α -シアノメチル-17 β -ヒドロキシーエストラ-4, 9-ジエン-3-オン(ジエノゲスト(DIENOGEST))をアルケノイルアシラート、例えばイソプロペニルアセテートを用いてエステル化し、一般式 I I I

【化27】

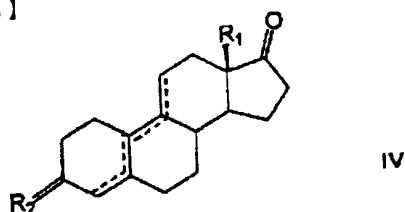


III

〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂、R₃ は1~10個の炭素原子を有するアシル基を表わす〕で示される化合物に変え、この化合物を分離し、次いで水性有機溶剤中で酸、例えば塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸の存在下に高められた反応温度で本発明による化合物に変換し、かつ沈殿または抽出によって分離することにある。

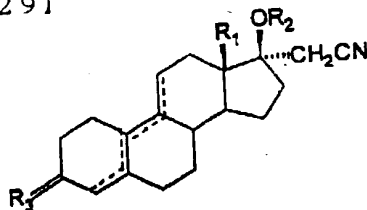
【0021】一般式 I の化合物を製造するためのもう1

つの変法は、一般式 I V
【化28】



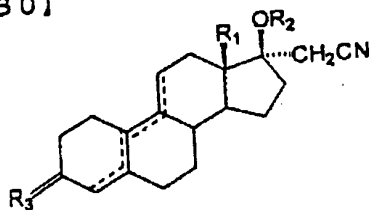
〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はオキシミノ、ジメトキシ、エチレンジオキシ、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物をそれ自体公知の方法でリチウムアセトニトリルとの反応によって一般式 V の化合物に変換するか、または一般式 I V の化合物をトリメチルスルホニウムヨードと反応させ、17, 17'-スピロエポキシドに変え、次いでこの17, 17'-スピロエポキシドをアルカリ金属シアン化物との反応によって一般式 V

【化29】



〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子、リチウム原子を表わし、R₃ はオキシミノ、ジメトキシ、エチレンジオキシ、2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物に変換し、この化合物をエステル化によって式 V

【化30】

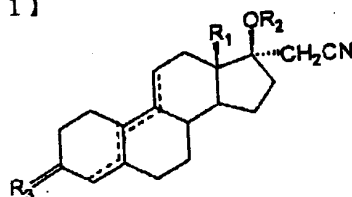


〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアシル基を表わし、R₃ は1～10個の炭素原子を有するアシルオキシミノ基、ジメトキシ、エチレンジオキシ、または2, 2-ジメチル-1, 3-アプロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物に変換し、次いでケタール分解/オキシミノ分解により、水性有機溶剤中、例えば酢酸、メタノール、アセトン中で触媒、例えば塩酸、硫酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸を添加しながら、場合によっては高められた温度の使用下にて本発明による化合物に変換することにある。

【0022】一般式 I I の化合物からの新規物質のエー

テル誘導体の製出は、不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロピランとの反応によって不活性有機溶剤中で触媒、例えばピリジニウム-p-トルエンスルホネートの存在下に行なわれる。一般式 I I の化合物からの新規物質のトリアルキルシリルエーテル誘導体の製出は、トリアルキルシリルハロゲン化物との反応によって不活性有機溶剤中で、例えばピリジンまたはトリエチルアミンのようなアミンの存在下に行なわれる。好ましくは、反応の実施において例えばジメチルアミノピリジンのような触媒が添加される。

【0023】更に、一般式 I
【化31】

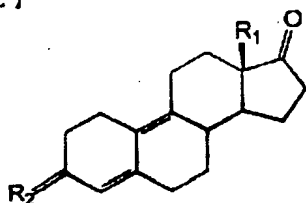


〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子を表わす〕で示される化合物は、それ自体公知の方法でヒドロキシランモニウムクロリドと、アミン中または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応され、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R₃ がヒドロキシミノ基であるようなヒドロキシミノステロイド誘導体が分離され、および/または前記一般式 I の化合物は、それ自体公知の方法で酸誘導体、例えばカルボン酸無水物、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸塩化物、スルファモイルハロゲン化物、スルファモイル塩化物と、アミン中、またはアミンを添加しながら不活性溶剤中で反応され、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R₃ がアシルオキシミノまたはスルファモイルオキシミノ基であるようなアシルオキシミノ誘導体またはスルファモイルオキシミノ誘導体が分離されるか、またはヒドロキシミノ生成物は、それ自体公知の方法でアルキル、アリールイソシアネート、またはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応され、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R₃ がアルキルカルバモイルオキシミノ、アリールカルバモイルオキシミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシミノ基であるようなアルキルカルバモイルオキシミノ、アリールカルバモイルオキシミノまたはアルキルオキシカルボニルオ

キシイミノ誘導体が分離されるか、またはヒドロキシイミノ生成物がそれ自体公知の方法でアルケン、例えばイソブチレン、または不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロピランを用いて不活性の有機溶剤中で触媒、例えばビリジニウム-p-トルエン-スルホネートを添加しながら、 R_1 は1~2個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 は1~10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がアルコキシイミノまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換されるか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物、例えばトリエチルシリルブロミドを用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら前記のアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換される。

【0024】更に、一般式Iの化合物を製造するための1つの変法は、一般式V I

【化32】



VI

〔式中、 R_1 は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 はヒドロキシイミノ基を表わす〕で示される化合物をそれ自体公知の方法でリチウムアセトニトリルと反応させるか、またはトリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、引続きアルカリ金属シアン化物で処理することにより、 R_1 が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 が水素原子であり、かつ R_3 が酸素原子の代わりにヒドロキシイミノ基である一般式Iの化合物に変換し、この一般式Iの化合物をそれ自体公知の方法で酸誘導体、例えばカルボン酸無水物またはカルボン酸ハロゲン化物と、アミン中、またはアミンを添加しながら不活性誘導体中で反応させ、 R_1 が前記の意味を有し、 R_2 がアシル基であり、かつ R_3 がアシルオキシイミノ基であるようなアシル誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物をそれ自体公知の方法でアルキル-もしくはアリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、 R_1 が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 がアルキルカルバモイル-、アリールカルバモイル-またはアルキルオキシカルボニル基であり、かつ R_3 がアルキルカルバモイルオキシイミノ、アリールカルバモイルオキシイミノまたはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるようなアルキルカルバモイル-、アリールカルバモイル-またはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒ

ドロキシイミノ生成物をそれ自体公知の方法でアルケン、例えばイソブチレンまたは不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロピランを用いて不活性の有機溶剤中で触媒、例えばビリジニウム-p-トルエン-スルホネートを添加しながら、 R_1 が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 がアルキル-またはトリアルキルシリル基であり、かつ R_3 がアルコキシイミノまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換するか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物、例えばトリエチルシリルブロミドを用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら前記のアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換することにある。

【0025】請求項1または2に記載の少なくとも1つの17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を含む医薬品は、場合によっては製薬学的に相容性の助剤および担持剤を包含する。一般式Iの本発明による化合物の製造は、次の実施例によって詳説されるが、これによって限定されるものではない。

20 【0026】

【実施例】

実施例1

17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート
ビリジン25ml中の17 α -シアノメチル-エストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート5.0gにヒドロキシルアンモニウム塩酸塩2.5gを添加した。35℃で1時間の反応時間後、この反応混合物を攪拌しながら氷水1リットル中に入れ、沈殿生成物を吸引濾過し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。粗製生成物をメタノールから再結晶させ、次いで CH_2Cl_2 中でシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、かつ再びメタノールから結晶させた。

収量：2.3g

【0027】実施例2

17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-プロピオネート
ビリジン17.5ml中の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-プロピオネート3.5gにヒドロキシルアンモニウム塩酸塩875mgを添加した。完全な反応は、35℃で2.5時間の反応時間後に達成された。反応混合物を攪拌しながら氷水750ml中で沈殿させ、吸引濾過し、かつ洗浄した。粗製生成物を塩化メチレン/メタノール中で結晶させ、結晶物を吸引濾過し、メタノールで洗浄し、かつ乾燥させた。

収量：3.08g

【0028】実施例3

3-アセチルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート

50

23

ビリジン8ml中の17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート2gに無水酢酸8mlおよびジメチルアミノビリジン100mgを添加した。完全な反応は、40℃で1時間後に達成された。生成物は、氷水中での沈殿およびメタノールからの結晶化によって分離された。

【0029】実施例4

17 α -シアノメチル-3-バレロイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート1.5gをビリジン6mlおよび無水吉草酸6ml中でジメチルアミノビリジン75mgを添加しながら45℃で1時間で完全に変換した。引続き、氷水中に入れ、塩化メチレンで抽出し、この溶液を酸がなくなるまで洗浄し、かつ蒸発濃縮して固体生成物にした。

【0030】実施例5

17 α -シアノメチル-3-フェニルカルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテートトルエン40mlおよびトリエチルアミン2ml中の17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート1.5gに攪拌しながら室温でフェニルイソシアネート0.6mlを添加した。反応の完結後、この混合物にメタノール5mlを添加し、次いで水50mlを添加し、トルエンで抽出し、溶液を水で洗浄し、蒸発濃縮し、残留物を塩化メチレン/メタノールから結晶させた。

収量: 1.6g

融点: 170~188℃

【0031】実施例6

17 α -シアノメチル-3-メトキシカルボニルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート2gをビリジン10mlに溶解し、この溶液を-5℃に冷却し、次いで攪拌しながらトルエン20ml中のメチルクロロホルミエート0.82mlの溶液を添加した。室温で1時間の反応後、反応は完結した。この反応混合物にメタノール5mlを添加し、次いで水50mlを添加し、トルエンで抽出し、抽出液を水で洗浄し、蒸発濃縮し、得られた残留物をメタノールから再結晶させた。

収量: 1.42g

融点: 126~132℃

【0032】実施例7

17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート2gをビ

24

リジン10mlに溶解し、かつ室温で攪拌しながら塩化ベンゾイル1.2mlを添加し、この場合35℃までの温度上昇が生じた。15分の反応時間後、反応は完結した。この反応混合物を氷水中に攪拌混入し、塩化メチレンで抽出し、沈殿生成物を吸引濾過し、水で洗浄し、次いで塩化メチレン/メタノールから再結晶させた。

収量: 2.24g

融点: 190~215℃

【0033】実施例8

17 α -シアノメチル-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート

17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート2gをビリジン10mlに溶解し、この溶液を-6℃に冷却し、かつ攪拌しながらトルエン20ml中のN, N-ジメチルカルバモイルクロリド0.75mlの溶液を添加した。50℃で5時間の反応時間後、反応は完結した。この反応混合物をメタノール5mlおよび水25mlの添加によって分解し、トルエン溶液を分離し、蒸発濃縮し、塩化メチレン中に入れ、水で洗浄し、蒸発濃縮し、残留物をメタノールから結晶させた。

収量: 1.35g

融点: 97~110℃

【0034】実施例9

17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-アセテート17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -オール10g、無水酢酸50mlおよびジメチルアミノビリジン500mgを不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら80℃まで加熱した。反応の完結(DC制御)後、この反応混合物を冷却し、かつ攪拌しながら氷水中で沈殿させた。沈殿生成物を吸引濾過し、十分に水で洗浄し、乾燥し、次いで塩化メチレン中に溶解し、この溶液にメタノールを添加し、かつ真空下に結晶化が開始されるまで蒸発濃縮した。結晶物を吸引濾過し、冷たいメタノールで洗浄し、かつ乾燥させた。

【0035】実施例10

17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イル-プロピオネート17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -オール10g、ビリジン50ml、無水プロピオン酸50mlおよびジメチルアミノビリジン500mgを不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら80℃まで加熱した。反応の完結(DC制御)後、この反応混合物を冷却し、かつ攪拌しながら氷水中で沈殿させた。沈殿生成物を吸引濾過し、十分に水で洗浄し、乾燥し、次いで塩化メチレン中に溶解し、この溶液にメタノールを添加し、かつ真空下に結晶化が開始されるまで蒸発濃縮した。結晶物を吸引濾過し、冷たいメタノールで洗浄

25

し、かつ乾燥させた。

【0036】実施例11

17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-
オン-17 β -イル-バレレート

17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-
オン-17 β -オール5g、ピリジン20ml、無水吉
草酸20mlおよび4-(ジメチルアミノ)-ピリジン
250mgを攪拌しながら96℃まで加熱し、この温度
で5時間維持し、次いで冷却し、かつ攪拌しながら1リ
ットルの氷水中で沈殿させた。固体生成物を吸引ろ過
し、洗浄し、かつ乾燥させた。

収量/粗製生成物: 6.3g

メタノールからの再結晶により、結晶生成物4.8gが
生じ、CH₂Cl₂ 溶液をシリカゲル上でクロマトグラ
フィー処理し、かつメタノールからの結晶化により純粋
な生成物を生じた。

収量: 2.0g

融点: 152~155℃

【0037】実施例12

17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-

26

オン-17 β -イル-(N-フェニル)-カルバメート
17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-
オン-17 β -オール4.66g、トルエン80mlお
よびピリジン20mlを装入し、かつ攪拌しながらフェ
ニルイソシアネート2mlを添加した。この混合物を8
0℃にまで加熱し、次いで再びフェニルイソシアネート
2mlを添加し、かつさらに6時間この条件下で維持し
た。反応が行なわれた後、冷却し、メタノールを添加
し、かつ次いで水中に入れた。生成物をトルエンで抽出
し、抽出物を水で洗浄し、乾燥し、かつ真空回転蒸発器
で蒸発濃縮した。残留物をメタノールで結晶化した。更
に、メタノールからの再結晶により、純粋な生成物が生
じた。

【0038】

【発明の効果】本発明による新規化合物は、常用のゲス
ターゲンと比較して望ましくない副作用をもたないゲス
ターゲン作用プロファイルを有しており、また、常用の
17 α -エチニル-ヒドロキシステロイドと比較した場
合にも高められた投与量で望ましくない副作用を殆ど惹
起せず、かつ顕著な相容性を有している。

フロントページの続き

(72)発明者 ジークフリート シュバルツ
ドイツ国 07743 イエナ オットゲルト
-ミュールマン-シュトラッセ 17

(72)発明者 ベルント ウンドイチュ
ドイツ国 07745 イエナ シュロディン
ガーシュトラッセ 81

(72)発明者 ハリー ヘンケル
ドイツ国 99510 アボルダ アールンベ
ク 1

(72)発明者 ロナルド ゲビール
ドイツ国 07743 イエナ カンバーガー
シュトラッセ 18

(72)発明者 ギュンター カウフマン
ドイツ国 07743 イエナ シルバッハシ
ュトラッセ 41

(72)発明者 ドリス ヒュブラー
ドイツ国 07407 シュミーデン エンエ
ル. 12

(72)発明者 ミヒャエル オエテル
ドイツ国 07743 イエナ ベートーベン
シュトラッセ 30